

Обзор литературы

© Ю.М. Ирьянов, Т.А. Силантьева, 2007

Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани (обзор литературы)

Клеточные источники репаративного остеогенеза. Гетерогенность клеточной популяции в области травматического повреждения кости¹

Ю.М. Ирьянов, Т.А. Силантьева

Modern ideas of the histological aspects of bone tissue reparative regeneration (Review of literature)

Cellular sources of reparative osteogenesis. Cell population heterogeneity in the region of bone traumatic damage¹

Y.M. Irianov, T.A. Silantiyeva

Федеральное государственное учреждение
«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Систематизированы представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани, сформировавшиеся за последние 30 лет. В первой части обзора обсуждаются понятие репаративной регенерации в целом и особенности репаративного процесса в соединительной ткани. Сведения о клеточных источниках репаративного остеогенеза, междифферонной и внутридифферонной гетероморфии костного регенерата изложены в совокупности с морфологической характеристикой клеток.

Ключевые слова: репаративная регенерация, остеогенез.

The notions of the histological aspects of bone tissue reparative regeneration, formed during the past 30n years, have been systematized. The concept of reparative regeneration on the whole and the characteristic features of the reparative process in connective tissue are discussed in the first part of the review. The data of reparative osteogenesis cell sources, interdifferonal and intradifferonal heteromorphy of the regenerate bone are stated together with cell morphologic characteristic.

Keywords: reparative regeneration, osteogenesis.

О регенерации как проявлении общего свойства всех живых организмов в 1712 г. впервые писал Р. Реомюр, предложивший термин «regeneratio» — возрождение, возобновление [цит. по 34]. Согласно определению, данному Н.Е. Ярыгиным и В.В. Серовым, «регенерация представляет собой приспособительную реакцию организма, проявляющуюся восполнением массы структурных элементов тканей взамен погибших. При этом в одних случаях основу восстановления анатомической целостности и функции органа составляет преимущественно клеточное размножение, а в других — пролиферация внутриклеточных образований» [45, С. 117]. В настоящее время различают два вида

регенерации — физиологическую и ную. Репаративная регенерация, по мнению многих авторов, наблюдается только в условиях травматического или другого патогенного повреждения тканей [2, 13, 18, 21, 34, 45]. При полной регенерации (реституции) наблюдается восстановление утраченных структур органа и ткани за счет идентичных по морфологии и функции элементов. Соединительные ткани являются медленно растущими, для них характерна клеточная форма регенерации. Основой данного вида репарации является деление клеток [34, 45]. Патологическая регенерация отличается гипо- или гиперпродукцией тканевых структур (избыточные разрастания костной ткани в процессе регенерации носят название экзостоз-

¹ Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 04-04-96167).

зов) либо замещением плотной волокнистой соединительной тканью рубца (субституцией) [23, 45]. Оба вида патологической регенерации описаны при изучении феномена репаративного остеогенеза.

При заживлении повреждений кости, хряща и прочих соединительнотканых образований убедительно показана тождественность начальных стадий (первые 2–5 дней после травмы) формирования регенерата [13, 52]. На первом этапе развивается воспалительная реакция, включающая три основных компонента: альтерацию, экссудацию и пролиферацию, степень выраженности которых может варьировать. Альтерация характеризуется дистрофическим и некротическим процессом, распространяющимся как на клетки, так и на волокнистые структуры и основное вещество. В результате образуется детрит, заполняющий пространство между отломками кости. Под экссудацией подразумевается сочетание гиперемии, отека и инфильтрации тканей клеточными элементами. Нарушение тонуса сосудов, замедление тока крови и лимфы, изменение физико-химических свойств пораженных тканей вызывают диapedез эритроцитов, миграцию лейкоцитов: гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Одновременно через стенку сосудов в ткани проникает плазма, что приводит к образованию воспалительного экссудата. Организация тромбов, излившейся крови и фибринозного экссудата заключается в замещении их незрелой соединительной тканью. Отмечено, что обширная гематома значительно тормозит репаративное костеобразование [1, 11, 41, 60]. Вокруг области повреждения формируется грануляционный вал, состоящий из внутреннего слоя – округлых малодифференцированных клеток – и наружного, представленного волокнистой соединительной тканью. Он выполняет барьерную функцию, ограничивая очаг травматического воспаления от жизнеспособных неповрежденных тканей. Регенерация соединительной ткани начинается с появления так называемой грануляционной ткани. Микроскопически в грануляционной ткани различают сеть капилляров и более крупных тонкостенных кровеносных сосудов синусоидного типа, окруженных малодифференцированными индуцибельными клетками, лейкоцитами, плазмócитами, тучными клетками и макрофагами [12, 15, 22, 45, 50]. Клетки воспалительного экссудата присутствуют в зоне сращения перелома на стадии формирования грануляционной ткани и затем удаляются из состава регенерата. Различные авторы указывают на их контролирующую и координирующую функцию в ходе репаративного процесса [20, 46, 55]. По мнению А.Н. и Д.Н. Маянских, макрофаги усиливают аттракцию фибробластоподобных клеток в зону воспаления, стимулируют их пролиферацию и кол-

лагенообразующую активность, предупреждают образование поствоспалительного фиброза в области повреждения [14]. Возможно также участие макрофагов в резорбции компонентов костного матрикса, поскольку, согласно экспериментальным данным Н. Shimizu с соавт., остеокласты резорбируют минералы, но оставляют коллагеновые волокна дна резорбционных лакун [61]. В дальнейшем молодые клетки соединительной ткани дифференцируются в хондро-, фибро- и остеобластическом направлениях.

Согласно современным представлениям об источниках регенерации костной ткани, остеогенными потенциями во взрослом организме обладают клетки остеогенного слоя надкостницы [5, 12, 15, 47], эндоста [5, 8, 9, 12, 15, 47, 58], клеточные элементы стромы костного мозга [5, 15, 37, 38, 47, 49, 57], периваскулоциты [3, 4, 5, 13, 25, 30], циркулирующие в периферической крови стволовые клетки [13, 50, 58]. В обзоре В.Г. Гололобова с соавт. все перечисленные клетки отнесены к элементам остеобластического дифферона, родоначальной клеткой которого является стволовая стромальная (мезенхимальная) клетка (ССК). ССК локализуются в строме костного мозга, других кроветворных органов и морфологически представляют собой фибробластоподобные веретеновидные клетки. Они находятся в фазе G_0 клеточного цикла, составляя митотический резерв костной ткани, задействованный в процессах физиологической и репаративной регенерации [5]. Особенностью ССК является отсутствие строгой детерминированности (феномен пластичности) [51]. Если клетки, расположенные в костной ткани, надкостнице и эндосте, считаются детерминированными к остеогенезу, то периваскулоциты относят к категории индуцибельных. Ряд авторов предлагает подразделять остеогенные клетки, образовавшиеся из периваскулоцитов на 4 класса в соответствии с объемом их ядер: А – 40-79 мкм^3 ; В – 80-119 мкм^3 ; С – 120-169 мкм^3 ; D – более 169 мкм^3 . В радиусе 20 мкм от сосуда располагаются менее дифференцированные клетки первых двух классов. Клетки двух последних классов в радиусе 30 мкм от сосуда находятся на промежуточной стадии дифференцировки и являются преостеобластами [5, 9, 27, 59]. В соответствии с многочисленными наблюдениями, в пролиферативной стадии процесса репаративной регенерации остеогенные элементы дифференцируются в остеобластическом, фибробластическом, и хондробластическом направлениях, что в целом обуславливает сложный состав регенерата [3, 6, 13, 30, 32, 35, 36].

В пределах остеобластического дифферона различают два вида клеток. Остеобласты – крупные клетки 20-30 мкм в диаметре, с эксцентрично расположенным ядром, 1-3 ядрышками и развитой цитоплазмой. Функционально активные ос-

теобласты имеют более округлую форму, тогда как неактивные характеризуются удлинённой формой, меньшими размерами и расположены на большем расстоянии друг от друга. Остеобласты имеют базофильную вследствие присутствия большого количества РНК цитоплазму, ШИК-позитивно окрашивающуюся и проявляющую γ -метахромазию с толуидиновым синим, что свидетельствует о синтезе и накоплении сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ). В пределах популяции остеобластов различают четыре типа, или состояния: 1) молодые, без выраженной полярной ориентации по отношению к кальцифицированному матриксу; 2) функционально активные зрелые, полярные по отношению к зоне минерализации; 3) гипертрофированные, или клетки «депо коллагена»; 4) покоящиеся, или выстилающие клетки. Для дифференцированных остеобластов характерен низкий уровень пролиферации. Местами локализации остеобластов являются надкостница, эндост, каналы остеонов. Слой остеобластов покрывает всю поверхность кости, отдельные клетки соединены щелевыми контактами.

Остеоциты представляют собой полигональные клетки с уплощенными, овальными ядрами, богатыми гетерохроматином, без ядрышек. Они расположены в лакунах, или полостях кости и отростками, проходящими внутри костных канальцев, контактируют между собой и остеобластами. Согласно последним данным, остеоциты образуются из остеобластов всех описанных разновидностей, являются конечными клетками дифферона, пролиферация которых необратимо блокирована, и заключены в матриксе новообразованной кости. Это определяет различия в их структуре и позволяет выделить: 1) продуцирующие; 2) резорбирующие, осуществляющие физиологический (остеоцитарный) остеолит; 3) дегенеративные остеоциты. Гистохимически установлено, что по мере созревания остеоцитов ослабевает базофилия цитоплазмы, снижается количество гликозаминогликанов и гликогена [5, 16, 18, 28, 30, 48].

Внутри фибробластического дифферона различают фибробласты и фиброциты. Фибробласты являются наиболее многочисленным типом клеток волокнистой соединительной ткани. Обычно это крупные, диаметром 40-50 мкм клетки с нерезкими (на гистологических препаратах) границами, эксцентрично расположенными овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином. Их форма может изменяться от звездчатой до веретеновидной. В литературе описаны следующие типы фибробластов: 1) малодифференцированные – митотически активные клетки с крупным базофильным ядром, 1-2 ядрышками, ядерно-цитоплазматическое отношение которых превышает 1,8; 2) дифференцирующиеся – с крупными ядрышками, дисперсным

хроматином ядра, ядерно-цитоплазматическим отношением 1-1,5; 3) дифференцированные – со светлым ядром, слабо базофильной цитоплазмой, подразделяющейся на более базофильную околоядерную эндоплазму и менее базофильную эктоплазму, с низким (0,25-0,5) ядерно-цитоплазматическим отношением. При старении фибробласты становятся фиброцитами – неактивными клетками веретеновидной формы с плотным гипербазофильным ядром, узким ободком слабо окрашенной цитоплазмы и высоким за счёт этого ядерно-цитоплазматическим отношением – до 3,8. При травмах фиброциты могут трансформироваться в зрелые, функционально активные фибробласты. Фибробласты и фиброциты соединяются друг с другом отростками, образуя трехмерную сеть [4, 7, 18, 33, 44].

В пределах популяции хрящевых клеток выделяют хондробласты и хондроциты трех различных типов. Молодые хондробласты являются небольшими по размеру отростчатыми клетками круглой или овальной формы с эксцентричным расположением ядра, отличными от фибробластических элементов ранней стадии регенерации. Дифференцированные хондробласты – довольно крупные клетки неправильной формы с равномерно расположенными отростками. Гистохимически хондробласты отличаются от малодифференцированных клеток снижением выработки гиалуроновой кислоты, прекращением синтеза коллагена I типа, продукцией сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена II типа. Хондроциты первого типа имеют высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, митотически активны и могут формировать изогенные группы. У хондроцитов второго типа ядерно-цитоплазматическое отношение снижено за счёт увеличения объема цитоплазмы. В ядре преобладает эухроматин и развиты ядрышки. Третий тип хондроцитов характеризуется самым низким ядерно-цитоплазматическим отношением. Эти клетки содержат значительные включения гликогена и липидов. В связи с особенностями строения хрящевой ткани введено понятие о хондроне как о структурно-функциональной единице хряща. В состав хондрона входят хондроцит, перичеселлюлярный матрикс и перичеселлюлярная капсула. В зонах пролиферации единичные хондроны объединяются в группы по две и более клетки с общей перичеселлюлярной капсулой [13, 15, 17, 18, 32, 40].

Фагоцитирующие клеточные элементы зоны сращения перелома представлены макрофагами, остеокластами и хондрокластами. Перечисленные виды клеток являются представителями системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Они развиваются из потомков стволовой кроветворной клетки – моноцитов крови после попадания их в ткани [53]. Моноциты имеют диаметр 9-12 мкм, характерной формы бобовидное ядро,

ядерно-цитоплазматическое отношение близко к 1. В зоне сращения перелома отмечают как внутрисосудистую, так и экстравазальную локализацию моноцитов. Функционирующие макрофаги - крупные клетки диаметром 20-50 мкм, с бобовидным или двудольчатым, эксцентрически расположенным ядром, периферической конденсацией хроматина, 1-2 ядрышками и сильно развитой, изрезанной клеточной поверхностью. Ядерно-цитоплазматическое отношение составляет 0,75-0,5 для дифференцирующихся и < 0,5 – для зрелых макрофагов. В соединительной ткани они могут находиться в активном (блуждающие гистиоциты) и неактивном (покоящиеся гистиоциты, или эпителиоидные клетки) состоянии. Покоящиеся гистиоциты морфологически сходны с фибробластами – имеют уплощенную форму, небольшое плотное ядро и обычно прикреплены к коллагеновым волокнам. При травмах и воспалении в очаге повреждения обычно встречаются макрофаги различной степени зрелости, однако их количественное соотношение в различные сроки воспаления различно. При изучении репаративной регенерации в условиях чрескостного остеосинтеза было показано, что одной из специфических особенностей регенератов является формирование специализированного типа макрофагов – полинуклеарных гигантских клеток, участвующих в фагоцитозе жировых скоплений и минерализованных структур воспалительного экссудата [4, 10, 18, 33, 42, 44].

Остеокласты (остеокластоциты) описаны как многоядерные гигантские клетки, специализирующиеся на резорбции компонентов костного матрикса. Постановка гистохимических реакций на тартратустойчивую кислую фосфатазу и внутриклеточную карбоангидразу-II позволяет отличить остеокласты от остеокластоподобных многоядерных клеток, образующихся в результате слияния макрофагов при патологических состояниях. Остеокласты на гистологических срезах могут иметь 6-10 ядер, на мазках и отпечатках – 20-50 и более ядер. Цитоплазма базофильна или ацидофильна, в некоторых клетках значительно вакуолизирована. Остеокласты располагаются в небольших углублениях на поверхности кости (эрозийных лакунах, или лакунах Хаушипа). В зонах контакта с костью ци-

топлазма образует выросты — «гофрированную каемку». В зависимости от субстрата резорбции (минерализованного хряща или кости) полинуклеарные клетки с кластическими свойствами иногда подразделяют соответственно на хондрокласты и остеокласты. Однако чаще такие клетки считают идентичными и описывают как остеокласты. По морфофункциональному состоянию остеокласты неоднородны. Недеятельные остеокласты находятся в фазе функциональной подготовки. Для них характерна овальная форма, 2-5 ядер с одним или двумя рыхлыми ядрышками занимают зону цитоплазмы, обращенную к кости, гофрированная каёмка отсутствует. Активные остеокласты диаметром 90-100 мкм имеют на срезе 5-10 и более ядер с ядрышками в зонах, удаленных от минерализованного матрикса, гофрированная каёмка сформирована. Остеокласты, находящиеся в фазе «затухания», приобретают округлую форму, не имеют гофрированной каёмки, ядра без ядрышек или с компактными ядрышками смещены в зону клетки, противоположную кости [24, 26, 31, 39, 43, 59].

Фибробластические клетки, содержащие фагоцитарные вакуоли с коллагеновыми фибриллами, определены как фиброкласты. Фиброкласты встречаются обычно в областях, где происходит быстрая перестройка соединительной ткани, в том числе при формировании и перестройке рубца. По структуре они напоминают умеренно синтезирующий фибробласт. Фрагменты коллагеновых фибрилл в фиброкластах содержатся в продолговатых, окруженных мембраной вакуолях. В этих вакуолях обнаружены лизосомальные ферменты, прежде всего кислая фосфатаза, и коллагенолитические ферменты [30, 44].

Совокупность клеточных элементов костного регенерата представляет собой систему, ответственную за синтез и деструкцию компонентов межклеточного матрикса. Их функционирование находится под контролем комплекса местных и системных факторов, определяющих тип метаболизма и направление специализации в пределах клеточного дифферона. На этапе дифференциации критическими являются парциальное давление кислорода и направление механических нагрузок [5, 19, 36, 54, 56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова, Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. - М. : Медицина, 1974. – 247 с.
2. Войткевич, А. А. Некоторые аспекты современных представлений о посттравматической регенерации / А. А. Войткевич, Г. П. Краснощеков // Архив анатом. гистол. эмбриол. – 1971. – Т. 60, № 3. – С. 92-106.
3. Гистологические основы регенерации тканей опорно-двигательного аппарата / Р. К. Данилов [и др.] // Ортопед., травматол. - 2000. - № 2. - С. 102.
4. Гистология (введение в патологию) / Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. – М/ : Гозтар медицина, 1998. – 960 с.
5. Гололобов, В. Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В. Г. Гололобов, Р. В. Деев // Морфология. - 2003. – Т. 123, № 1. - С. 9-19.
6. Гололобов, В. Г. Посттравматическая регенерация костной ткани. Современный взгляд на проблему / В. Г. Гололобов // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии : гистогенез и регенерация тканей : сб. трудов Воен.-мед. акад. / под ред. Р. К. Данилова. – СПб., 2004. - Т. 257. - С. 94-109.

7. Дифференцировка фибробластов в процессе коллагенообразования / Г. Г. Кругликов [и др.] // Онтогенез. – 1977. – Т. 8, № 2. – С. 186-190.
8. Докторов, А. А. Морфофункциональная характеристика эндоста / А. А. Докторов, Ю. И. Денисов-Никольский // Архив анатом. гистол. эмбриол. – 1988. – Т. 95, № 11. – С. 11-21.
9. Ирьянов, Ю. М. Морфологические исследования костных регенератов, формирующихся в условиях дистракционного остеосинтеза / Ю. М. Ирьянов // Гений ортопедии. – 1998. – № 2. – С. 5-10.
10. Ирьянов, Ю. М. Пространственная организация, стереоультраструктура и минеральный состав регенератов, формирующихся при первичной краниопластике / Ю. М. Ирьянов, А. Н. Дьячков, С. В. Мухтяев // Гений Ортопедии. – 1998. – № 2. – С. 41-47.
11. Камалов, И. И. Регенерация при повреждениях и дефектах черепа / И. И. Камалов // Репаративная регенерация и направленная ее регуляция : сб. тр. - Л. : ЛНИИТО им. Вредена, 1976. - Т. 20. - С. 101-107.
12. Корж, А. А. Репаративная регенерация кости / А. А. Корж, А. М. Белоус, Е. А. Панков. - М., 1972. - 229 с.
13. Лаврищева, Г. И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. - М. : Медицина, 1996. - 208 с.
14. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск : Наука. Сиб. отд-ние, 1989. – 344 с.
15. Механизмы регенерации костной ткани : сб. материалов симпозиума по регенерации костной ткани, Будапешт, 1967 г., а также ряд статей / сост. А. М. Белоус, Е. Я. Панков. - М. : Медицина, 1972. – 294 с.
16. Михайлова, Л. Н. Ультраструктура регенерирующей остеогенной ткани (электронно-микроскопическое исследование) : автореф. дис... канд. биол. наук / Л. Н. Михайлова ; ОБН. АН СССР. – М., 1966. – 18 с.
17. Модяев, В. П. Морфология суставного хряща в норме и после местного воздействия ионизирующей радиации : автореф. дис... д-ра мед. наук / В. П. Модяев ; Институт морфологии человека АМН СССР. - М., 1983. – 36 с.
18. Мяделец, О. Д. Основы цитологии, эмбриологии и общей гистологии / О. Д. Мяделец. – М. : Медицинская книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2002. – 367 с.
19. О природе эффекта Илизарова / К. С. Десятниченко [и др.] // Ортопед., травматол. – 2000. – № 2. – С. 102-103.
20. Осипенко, А. В. Лимфоцитарно-макрофагальная регуляция регенерации костной ткани / А. В. Осипенко, В. В. Базарный, Э. Б. Макаров // Реактивность организма и регенерация тканей при компрессионно-дистракционном остеосинтезе : сб. науч. трудов. - Курган, 1991. - С. 4-11.
21. Перестройка минеральной матрикса костной ткани / А. С. Аврунин [и др.] // Морфология. – 2001. – № 2. – С. 37-40.
22. Попсуйшапка, А. К. О механизме формирования периостального сращения при функциональном лечении диафизарного перелома / А. К. Попсуйшапка // Ортопедия, травматол. – 1992. – № 1. – С. 10-16.
23. Посттравматическая репарация большеберцовой кости у крыс / П. Ю. Хуссар [и др.] // Морфология. – 2001. – Т. 120, № 5. – С. 84-91.
24. Родионова, Н. В. Макрофаги-хондрокласты в зонах энхондрального процесса / Н. В. Родионова, Т. П. Ницевич // Деструкция суставов : материалы XVI симпозиума Европ. об-ва ортопедов. – Дагомыс, 1987. – С. 5-15.
25. Родионова, Н. В. Авторадиографическое исследование взаимоотношений между периваскулярными и остеогенными клетками при периостальном остеогенезе / Н. В. Родионова // Некоторые вопросы экологии и морфологии животных : материалы IX науч. конф. - Киев, 1975. - С. 39-41.
26. Родионова, Н. В. Динамика и ультраструктурные особенности образования остеокластов / Н. В. Родионова // Цитология. – 1985. – Т. 27, № 9. – С. 995-1000.
27. Родионова, Н. В. К ультраструктуре периваскулярных клеток остеогенной зоны периоста растущей кости / Н. В. Родионова // Некоторые вопросы экологии и морфологии животных. - Киев, 1973. - С. 46-49.
28. Родионова, Н. В. Периваскулярные и остеогенные клетки в периостальном остеогенезе / Н. В. Родионова // Архив анатом., гистол. и эмбриол. – 1982. – Т. 83, № 2. – С. 85-93.
29. Родионова, Н. В. Ультраструктура ДНК-синтезирующих клеток в энхондральном очаге и остеогенные клетки-предшественники / Н. В. Родионова // Онтогенез. – 1984. – Т. 15, № 3. – С. 252-257.
30. Родионова, Н. В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе / Н. В. Родионова. – Киев : Наукова Думка, 1989. – 192 с.
31. Родионова, Н. В. Хондрокластические свойства макрофагов хрящевой ткани развивающейся кости / Н. В. Родионова // Цитология. – 1986. – Т. 28, № 10. – С. 1103-1106.
32. Русаков, А. В. Патологическая анатомия болезней костной системы. Введение в физиологию и патологию костной ткани / А. В. Русаков. - М, 1959. - 536 с.
33. Самусев, Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии : учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений / Р. П. Самусев, Г. И. Пупышева, А. В. Смирнов ; под ред. Р. П. Самусева. - М. : ООО Издат. дом «ОНИКС 21 век» ; ООО Изд-во «Мир и образование», 2004. - 400 с.
34. Стадников, А. А. Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействиях про- и эукариот : структурно-функциональные аспекты / А. А. Стадников. – Екатеринбург : УрО РАН, 2001. – 244 с.
35. Стецула, В. И. Системные представления о реальной сложности заживления переломов / В. И. Стецула // Ортопед., травматол. – 1993. – № 2. – С. 57-61.
36. Суханов, А. В. Перестройка костной ткани после нарушения целостности кости / А. В. Суханов, А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов // Морфология. – 1997. – Т. 112, № 6. – С. 82-87.
37. Тевосян, Г. В. Роль костного мозга в процессе костеобразования и его репаративные потенции при заживлении переломов : автореф. дис... канд. мед. наук / Г. В. Тевосян ; ЕГМИ. - Ереван, 1979. - 20 с.
38. Фриденштейн, А. Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А. Я. Фриденштейн, К. С. Лалыкина. - М., 1973. -222 с.
39. Хэм, А. Гистология : в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак. - М. : Мир. - 1983. - Т. 3. – С. 19-131.
40. Чернышева, Е. С. Гистогенез и метаболизм хрящевой и костной ткани в онтогенезе и при деформирующем остеоартрозе : автореф. дис... д-ра биол. наук / Е. С. Чернышева ; Институт Ревматизма АМН СССР. - М., 1996. - 25 с.
41. Шевцов, В. И. Морфология травматического воспаления при переломах / В. И. Шевцов, Ю. М. Ирьянов // Гений ортопедии. – 1999. – № 2. – С. 18-23.
42. Шевцов, В. И. Ультраструктурные особенности ангиогенеза при заживлении переломов / В. И. Шевцов, Ю. М. Ирьянов // Гений ортопедии. – 1999. – № 4. – С. 13-18.
43. Щепёткин, И. А. Остеокластическая резорбция кости / И. А. Щепёткин // Успехи соврем. биол. – 1996. – Т. 116, Вып. 4. – С. 474-492.
44. Юрина, Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М. : Изд-во Университета дружбы народов, 1990. – 322 с.
45. Ярыгин, Н. Е. Атлас патологической гистологии / Н. Е. Ярыгин, В. В. Серов ; под ред. проф. А. М. Струкова. - М. : Медицина, 1977. - 200 с.

46. Alteration of fracture stability influences chondrogenesis, osteogenesis and immigration of macrophages / S. Hankemeier [et al.] // J. Orthop. Res. - 2001. - Vol. 19, No 4. - P. 531-538.
47. Axhausen, W. The osteogenic phases of regeneration of bone / W. Axhausen // J. Bone Jt. Surg. - 1956. - Vol. 38-A, No 3. - P. 593-600.
48. Bone lining cells : structure and function / S. C. Miller [et al.] // Scanning Microsc. - 1989 - Vol. 3, No 3. - P. 953-960.
49. Bruder, S. P. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy / S. P. Bruder, D. J. Fink, A. I. Caplan // J. Cell Biochem. - 1994. - Vol. 56. - P. 283-294.
50. Caplan, A. I. Bone development and repair / A. I. Caplan // BioEssays. - 1987. - Vol. 6, No 4. - P. 171-175.
51. Dennis, J. E. Origin and differentiation of human and murine stroma / J. E. Dennis, P. Charbord // Stem cells. - 2002. - Vol. 20, No 3. - P. 205-214.
52. Early fracture callus in the diaphysis of human long bones. Histologic and ultrastructural study / F. Postacchini [et al.] // Clin. Orthop. - 1995. - No 310. - P. 218-228.
53. Göthlin, G. On the histogenesis of the cell in fracture callus / G. Göthlin, J. L. E. Ericsson // Virchows Arch. - 1973. - No 12. - P. 318-329.
54. Histochemical and molecular analyses of distraction osteogenesis in a mouse model / B. K. Tay [et al.] // J. Orthop. Res. - 1998. - Vol. 16. - P. 636-642.
55. Inflammatory cells in normal human fracture healing / J. G. Andrew [et al.] // Acta Orthop. Scand. - 1994. - Vol. 65, No 4. - P. 462-466.
56. Ketenjian, A. Y. Fracture callus cartilage differentiation in vitro / A. Y. Ketenjian, C. Arsenis // In Vitro. - 1975. - Vol. 11, No 1. - P. 35-40.
57. Nogemi, H. Postnatal new bone formation / H. Nogemi, A. Oohira // Clin. Orthop. - 1984. - No 184. - P. 106-113.
58. Osteoclasts differentiate from resident precursors in an in vivo model synchronized resorption : A temporal and spatial study in rats / B. Baroukh [et al.] // Bone. - 2000. - Vol. 27, No 5. - P. 627-634.
59. Owen, M. Bone cell differentiation // Osteoporosis. A Multidisciplinary problem / Eds. A. St. J. Dixon, R. G. G. Russel, T. C. B. Stamp : Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series : London Academic Press and Royal Society of Medicine. - 1983. - No 55. - P. 25-29.
60. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats : interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process / A. Ozaki [et al.] // Orthop. Sci. - 2000. - Vol. 5, No 1. - P. 64-70.
61. Shimizu, H. Matrix collagen of devitalized bone is resistant to osteoclastic bone resorption / H. Shimizu, S. Sakamoto, M. Sakamoto // Connect. Tissue Res. - 1989. - Vol. 20, No 1-4. - P. 169-175.

Рукопись поступила 26.03.06.